

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—5118

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 35/14
A 61 M 1/03

識別記号

庁内整理番号
7138—4C
6829—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)1月12日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 血液処理法およびその装置

⑯ 特 願 昭57—111557

⑰ 出 願 昭57(1982)6月30日

⑱ 発 明 者 古田忠昭
富士市鮫島2番地の1旭化成工
業株式会社内

⑲ 発 明 者 稲垣健二

富士市鮫島2番地の1旭化成工
業株式会社内

⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社
大阪市北区堂島浜1丁目2番6
号

㉑ 代 理 人 弁理士 清水猛

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

1 発明の名称

血液処理法およびその装置

2 特許請求の範囲

(1) 血液中から白血球成分を除去する血液処理法において、血液を白血球濃縮成分および残余の成分とに分離したのち、該白血球濃縮成分から白血球成分を白血球分離手段によつて除去することを特徴とする血液処理法。

(2) 血液中から白血球成分を除去する血液処理装置において、血液導入手段と処理血液導出手段の間に、白血球濃縮手段および濃縮された白血球濃縮成分から白血球成分を除去するための白血球分離手段とを有することを特徴とする血液処理装置。

(3) 血液導入手段と処理血液導出手段との間に設けられた白血球濃縮手段が血液を白血球濃縮成分と赤血球濃縮成分および血漿成分とに分離するようになされ、さらに処理白血球濃縮成分と前記の赤血球濃縮成分および血漿成分もしくはその代

替液とを混合するための混合手段が処理血液導出手段の前に設けられている特許請求の範囲第2項記載の血液処理装置。

5 発明の詳細な説明

本発明は、血液中の白血球成分を除去するための血液処理法およびその装置に関する。さらに詳しくは、血液中より白血球濃縮成分を取り出し、処理することにより、血液中よりリンパ球を含む白血球を安全かつ効果的に除去できる血液処理法およびその装置に関する。

近年、いわゆる人工臓器の著しい発展に伴ない、体外循環により体外に取り出した血液を透析処理、分別処理もしくは貯蔵処理などの操作を施す治療法が実用化され、腎臓や肝臓の機能を代替するのみでなく、免疫反応が深く関与していることが明らかな慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病、自己免疫疾患、アレルギー疾患もしくは悪性腫瘍などにも応用されるようになり、ますますその治療法の重要性が認識されるようになつてきた。

しかしながら、免疫反応の関与した疾患に対する従来の体外循環技術においては、免疫グロブリンおよびその会合体、免疫複合体もしくは寒冷凝集体など、異常な免疫反応にもとづいて生成する物質を除去するのみであつて、異常な免疫反応を是正するといった効果を有するものではなかつた。

一方、近年の免疫学の進歩では、こうした免疫反応の主たる荷手は、血液中に微量存在する白血球、なかでもリンパ球であることが明らかとなり、白血球を大量に除去する治療法が提唱され、胸腎ドレナージが施行されたが、感染の危険が大きく、また繰り返しの施行がむづかしいといった問題があり、その点を改善するために、血液中より白血球を頻回取り除くことが強く要望されていた。

血液中より白血球を分離するための分離器として、白血球除去フィルターが知られているが、これは白血球分画の中でも粘着性が比較的強い顆粒球・単球のみが捕集され、粘着性が比較的弱いリンパ球を採取することはできなかつた。また捕集

血液処理装置である。

次に、白血球成分の濃縮の好ましい実施方法について説明する。血液は血球成分〔赤血球、白血球（顆粒球、リンパ球、単球）血小板〕と血漿成分とから成り、重力場もしくは遠心力場におくと、比重が大きいものより沈降し、通常分離条件において、下層よりおよそ赤血球層—顆粒球層—リンパ球・単球層—多血小板血漿層とに分離される。ここで、白血球層（顆粒球層—リンパ球・単球層）は通常パフィー・コート層とよばれる。白血球のなかでは、顆粒球はリンパ球・単球に比し、比重もしくは細胞の大きさが大きいために沈降しやすく、ヒドロキシエチルスターチなどの赤血球凝集剤を積極的に添加しない場合には、赤血球層に混入する割合も大きい。そのために、通常パフィー・コート層には免疫反応により強く関与したリンパ球・単球が濃縮されやすい傾向にある。このように血液を重力場もしくは遠心力場において、連続的もしくは間欠的に処理する通常の血液成分分離技術にて、赤血球濃縮成分—白血球濃縮成分—

の能力をあげた場合には、リンパ球と同時に血小板が大量に捕集されるために、出血傾向の出現といった副作用があり、頻回使用することはできなかつた。

本発明者らは、上記の諸問題点を克服し、血液中よりリンパ球を含む白血球を安全かつ効果的に除去すべく、種々の検討の結果、血液中より白血球濃縮成分を取出し、処理するという構想を得、さらに数多くの実験を重ね、ついに本発明を完成し、所期の目的を達成するに至つた。

すなわち、本発明は、血液中から白血球成分を除去する血液処理法において、血液を白血球濃縮成分および残余の成分とに分離したのち、該白血球濃縮成分から白血球成分を白血球分離手段によつて除去することとを特徴とする血液処理法であり、また、本発明は、血液中から白血球成分を除去する血液処理装置において、血液導入手段と処理血液導出手段の間に、白血球濃縮手段および濃縮された白血球濃縮成分から白血球成分を除去するための白血球分離手段とを有することを特徴とする

多血小板血漿成分とに分離したのち、白血球濃縮成分を取出し、白血球分離手段にて処理することにより、血小板の低下を最少限に抑え、かつ感染防御にあづかる顆粒球より、免疫担当細胞であるリンパ球・単球を、より高い割合で処理できるといつた、より好ましい傾向を有する。

本発明における白血球濃縮成分とは、血液から白血球成分を分取した結果、その分取液中に血液中より白血球成分の濃度が相対的に増大したものをいい、分取手段によつてその濃度は多少変動する。本発明を実施する場合、この白血球濃度は、好ましくは血液中における濃度に対しおよそ100倍位とする。また、白血球成分とは、顆粒球、リンパ球、単球を含むものをいう。

以下、図面に基いて本発明の血液処理装置を説明する。

第1図および第2図は、本発明の血液処理装置例の主要部を示す模式図である。第1図において、血液7は血液導入手段1より白血球濃縮手段2へ入り、白血球濃縮成分9を除いた血液成分、すな

うち、赤血球濃縮成分8と血漿成分10、さらに白血球分離手段3を流通した白血球濃縮成分9とは、それぞれ処理血液導出手段5より導出される。血液7は必要に応じて、血液導入手段1の前もしくは血液導出手段5のあとにおかれたポンプ6により送られる。第2図はそれぞれの血液成分を混合手段4により混合し、粘度その他をもとの血液と同等のレベルにもどした後、処理血液導出手段5より導出するものであり、高粘度の赤血球濃縮成分の移送距離を短かくすることができるため、溶液その他の好ましくない現象もおこりにくい。また、血漿成分をすて、血漿の代替液を混合手段4に導入し、いわゆる血漿交換を併用することも可能である。ここで、混合手段は攪拌などにより充分に混合できるものが望ましいが、処理血液成分がそれぞれ合流する際に、流れの勢いで攪拌される程度であつてもよい。なお、第1図および第2図において、11は処理白血球濃縮成分、12は処理血液を示す。

本発明の白血球分離手段は、分離材として合成

ここで言う繊維の平均直径(D cm)とは、一本の繊維の重さ(x g)、長さ(y cm)、材料の密度(p g/cm³)から、次式で定義されるものをいう。

$$D = 2 \sqrt{\frac{x}{\pi p y}}$$

なお、この場合、繊維の断面は円形のもの標準とするが、断面が天然木綿繊維や人造繊維にみられる種々の非円形断面であつてもよい。

白血球分離手段は二つ以上あつてもよく、単球、顆粒球を分離する分離手段とリンパ球を含む白血球全体を分離する分離手段とを組み合わせれば、リンパ球および単球、顆粒球を各々単独に分離することができる。

すなわち、単球、顆粒球のように繊維に対する粘着しやすい白血球の場合は、繊維径が10～60 μ mの繊維を0.04～0.4 g/cm³の充填密度で詰めたものを、リンパ球を含めた白血球全体の場合、直径10 μ m以下の繊維を0.04～0.4 g/cm³で容器に詰めたものを使用する。この繊維径の適

繊維、天然繊維等の繊維状物質、合成高分子ビーズ、ガラスビーズ等の球状物質、ポリウレタン発泡体のような多孔体などを血液の出口、入口を有する容器内に納めて作成され、目的とする血球を採取または除去する分離手段である。繊維状物質を用いた白血球分離手段の構造について、その例をあげて詳しく説明するために、第3図に具体例の一つを示した。

分離材13は円筒14に充填され、円筒14の両端開口部には、周辺をリング15で着脱固定したメッシュ16が配設され、リング15をはさんで設けられたシリコンパッキング17、18で締付けられることによつて固定されるようになっている。そして、中央に白血球濃縮成分導出入管19を設けた蓋20が前記メッシュ16の外側から被せられ、円筒14の両端外周に螺着した締付けリング21により、メッシュ16と共に締付け固定される。

分離材としては、10 μ m以下の繊維を用い、充填密度0.1 g/cm³以上で詰めたものが望ましい。

いは、白血球のうち単球、顆粒球とリンパ球では、異物に対する粘着力に差があることからきており、リンパ球は粘着力が弱いため、繊維径が10 μ m以下でないと捕捉率が非常に低くなつてしまう。より望ましい分離手段の構成は、単球、顆粒球の分離を目的とする白血球分離器の場合、繊維径が10から30 μ mの繊維を0.05～0.2 g/cm³の充填密度で詰めたもの、リンパ球を含む白血球の分離を目的とする白血球分離手段の場合、繊維径が5～8 μ mの繊維を0.1～0.18 g/cm³の充填密度で詰めたものである。

繊維状物質以外の分離材についても、合成高分子ビーズ、ガラスビーズ等の球状物質においては粒径の大小、ポリウレタン発泡体のような多孔体においては孔径の大小により、リンパ球と単球、顆粒球の粘着を制御できる。

本発明の白血球濃縮手段は、連続的もしくは間欠的に血液を容器内に導入し、血液を遠心力もしくは重力的作用により沈降をおこさせる装置であれば、その構造、原理のいかんを問わずに使用で

きるが、一方より連続的に血液を導入し、一つもしくは複数の薄い平板状の密閉容器内を充填しつつ流れたのち、他方より赤血球濃縮成分—白血球濃縮成分—血漿成分とを個別に連続的に導出できる装置や撹動部を有しない連続遠心機が特に好ましく用いられる。たとえば、「完全な血液のオンラインのプラズマフェレーシス」(ワイ・イトウ、ジエイ・サウドウ、アール・エル・ボウマン；サイエンス(米国)，189巻，999頁，1975年)に記載されているような装置を用いることができる。すなわち、血液容器を含む回転体と回転体保持具とからなり、可撓性のケーブルに沿って、可撓性の血液入口導管、少なくとも一つの可撓性の血球濃縮血液出口導管および可撓性の血漿出口導管を設け、その一端を回転軸に沿って回転体に結合し、途中部分は回転体を迂回させ、他端は前記結合端の反対側において、回転軸に沿って静止系に結合させ、駆動装置により、回転体と回転体保持具とを2:1の速度比にて回転させることにより該入口導管および出口導管とが容器

とも一つの可撓性の血球濃縮血液出口導管および可撓性の血漿出口導管を設け、該ケーブルの途中部分を前記回転軸線のまわりに所定の回転数で回転させる駆動手段とからなり、回転体は該ケーブルの抗ねじり力により、前記所定回転数の2倍の回転数で回転し、前記入口導管と出口導管とが血液容器に対して連続可能に結合した構造の連続遠心分離機がより好ましく使用できる。

本発明における血液導入手段は、シャント、注射針などの通常の採血器や貯血器などと連結できる部分であり、必要に応じて、その他の導管、コックやポンプなどを併用することにより、血液を白血球濃縮手段に導入することができる。処理血液導出手段とは、シャントや点滴セットなどに連結できる部分であり、必要に応じて、その他の導管、コック、ポンプや血圧コントロール弁などを併用することにより、処理血液を血液処理装置より導出することができる。

本発明を実施するに当たっては、第1図、第2図の回路の中にさらにバッファータンクを設けたり、

に対して連続可能に結合してなる構造の連続遠心分離機が用いられる。

しかしながら、血液処理装置において、感染などの好ましくない副作用を防止するため、血液等が接触する部分は使い捨て、あるいは交換式とすることが好ましいが、通常の装置は回転駆動手段の構造が複雑で、血液容器などの交換が難しかつた。本発明者らは血液容器やこれと一体を成した流体通路等を一つのアッセンブリングとして装置本体に容易に装着または脱着できるようにすることにより、上述の欠点を改良できた。すなわち、血液容器を含む回転体を所定の回転軸線のまわりに回転可能に装架し、容易に曲げることができ、かつ容易にねじることのできない可撓性のケーブルの両端を、前記回転体の回転軸線上にほぼ位置するように配置すると共に、その一端を回転体とは反対側に向けて静止系に結合し、その途中は回転体を迂回させ、その他端を前記静止系とは反対側から回転体に向けて該回転体に結合し、前記ケーブルに沿って可撓性の血液入口導管と、少なく

血液浄化手段を組合せたりしてもよい。

次に、実施例により本発明をさらに具体的に述べる。

実施例1

白血球濃縮手段としてIBM2997連続遠心分離装置と、第3図に示した構造の白血球分離手段(分離材 アクリロニトリル系繊維0.7デニール、充填密度0.16g/cm³)とを用い、ACD-A液にて凝固を防止した豚血液2ℓを用いて、第2図に示した血液処理装置にて血液処理を行った。

処理前の豚血液中の赤血球数は570万個/μℓ、白血球数は18,000個/μℓ、血小板数は65万個/μℓであつた。白血球分離手段通過後の白血球数は150個/μℓであり、混合手段通過後の血液中の赤血球数は570万個/μℓ、白血球数は860個/μℓ、血小板数は58万個/μℓであつた。

比較例1

実施例1の白血球分離手段に、豚血液を直接流通させたところ、流通直後の豚血液中赤血球数は545万個/μℓ、白血球数は550個/μℓ、血

血小板数は4.7万個/ μL であり、約800mlの豚血液通過時点で、血球のつまりで血液が流れなくなつた。

実施例2

白血球濃縮手段として、特願昭56-16190号の第5図に示される装置を用いて、37℃にて血液処理を行つたこと以外は、実施例1と同様の処理を行つたところ、混合手段通過後の血液中の赤血球数は570万個/ μL 、白血球数は1600個/ μL 、血小板数は56万個/ μL であつた。

実施例3

白血球分離手段として、ポリエステル繊維(1.5デニール、充填密度0.10g/ cm^3)、ポリアクリロニトリル系繊維(0.7デニール、充填密度0.14g/ cm^3)をそれぞれ充填した二つの分離手段を用いたこと以外は、実施例1と同様の血液処理を行つた。

ポリエステル繊維充填分離手段通過後の血液中の白血球数は8700個/ μL 、ポリアクリロニトリル系繊維充填分離手段通過後の白血球数は57

個/ μL であつた。混合手段通過後の血液中の赤血球数は560万個/ μL 、白血球数は450個/ μL 、血小板数は54万個/ μL であつた。

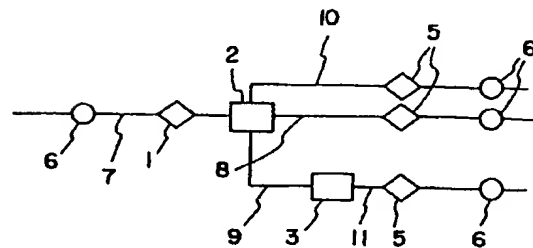
以上、詳細に述べたように、本発明の血液処理法および装置を用いることにより、免疫反応が関与している疾病に対して、出血傾向の助長などの副作用をもたらすことなく、安全に白血球もしくはリンパ球を血液中より除去することができ、従来難病とされてきた免疫反応の関与した疾病に対して、新たに極めて有用な治療手段を提供することができる。

4 図面の簡単な説明

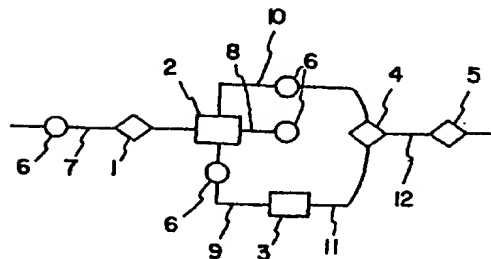
第1図は本発明の血液処理装置の実施例を示す模式図、第2図は他の実施例を示す模式図、第3図は本発明の白血球分離手段の構成を示す斜断面図である。

- 1……血液導入手段 2……白血球濃縮手段
3……白血球分離手段 4……混合手段
5……処理血液導出手段 6……ポンプ

第1図



第2図



- 7……血液 8……赤血球濃縮成分
9……白血球濃縮成分 10……血漿成分
11……処理白血球濃縮成分 12……処理血液
13……分離材 14……円筒 15……リング
16……メッシュ 17,18……シリコンパッキング
19……白血球濃縮成分導出入管 20……蓋
21……締付リング

代理人 清水



BEST AVAILABLE COPY